



BIULETYN  
Wydziału Farmaceutycznego  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Biul. Wydz. Farm. WUM, 2019, 3, 14-19  
<http://biuletynfarmacji.wum.edu.pl/>

## UDZIAŁ KOMÓREK IMMUNOLOGICZNYCH W PATOGENEZIE ORBITOPATII GRAVESA

Anna Król<sup>1</sup>, Dominika Łacheta<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> Studenckie Koło Naukowe „Farmakon” przy Katedrze Biochemii i Chemii Klinicznej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa

<sup>2</sup> Katedra Biochemii i Chemii Klinicznej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej oraz Centrum Badań Przedklinicznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa

\* autorka korespondująca, tel: +48 608 661 094, e-mail: [dominika.lacheta@wum.edu.pl](mailto:dominika.lacheta@wum.edu.pl)

Otrzymany 16.01.2019, zaakceptowany 05.03.2019, zamieszczony 08.04.2019

### STRESZCZENIE

Choroba Gravesa i Basedowa (GD; ang. *Graves' disease*) jest chorobą autoimmunologiczną powodującą nadprodukcję hormonów tarczycy, która skutkuje powstawaniem zaburzeń metabolicznych. Orbitopatia Gravesa (GO; ang. *Graves' orbitopathy*) jest najczęstszym pozatarczycowym objawem GD. Obejmuje ona zapalenie i obrzęk mięśni gałki ocznej, jak również wzrost objętości tkanki łącznej w obrębie oczodołów. Analiza tkanek pobranych od pacjentów dotkniętych GO pozwoliła dostrzec szczególną rolę fibroblastów oczodołowych, limfocytów T oraz receptorów dla tyreotropiny (TSHR) i insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF1R) w rozwoju tej patologii. Powstający naciek zapalny i nagromadzenie glikozaminoglikanów prowadzi do rozwoju obrzęku i włóknienia tkanek okołogałkowych. Niestety, pomimo postępu w rozumieniu tego patomechanizmu, GO ciągle pozostaje jednym z najtrudniejszych problemów endokrynologii klinicznej. W tej publikacji dokonano przeglądu badań dotyczących immunologicznych aspektów GO i omówiono rolę komórek immunologicznych w patogenezie choroby.

**SŁOWA KLUCZOWE:** orbitopatia Gravesa, stan zapalny, fibroblasty oczodołowe, receptor dla tyreotropiny (TSHR).

### ABSTRACT

#### THE ROLE OF IMMUNE CELLS IN THE PATHOGENESIS OF GRAVES' ORBITOPATHY

Graves' disease (GD) is an autoimmune disorder causing overproduction of thyroid hormones and consequently metabolic dysfunctions. Graves' orbitopathy (GO) is the main extrathyroidal manifestation of GD. It involves inflammation and swelling of the extraocular muscles and an increase in orbital fat and connective tissue. Extensive analyses of tissue samples obtained from patients with GO indicated the role of orbital fibroblasts, T lymphocytes as well as thyrotropin and insulin-like growth factor-1 receptors in development of this disease. The inflammatory infiltration and accumulation of glycosaminoglycans leads to the development of swelling and fibrosis of periocular tissues. Despite a progress in understanding of this pathomechanism, GO still remains one of the most difficult problems of clinical endocrinology. In this paper, studies related to the immunological mechanism of GO pathogenesis and the role of immune cells in the pathogenesis of the disease have been discussed.

**KEYWORDS:** Graves' orbitopathy, inflammation, orbital fibroblasts, thyroid stimulating hormone receptor (TSHR).

### 1. Wprowadzenie

Zaburzenia funkcjonowania tarczycy występują u około 20% Polaków, natomiast choroba Graves-Baseidowa (GD, ang. *Graves' Disease*) dotyka 0,14% ludności Polski [1]. Nadczynność tarczycy charakteryzuje się zwiększoną produkcją i wydzielaniem hormonów tarczycy. Może być spowodowana podostrym zapaleniem tarczycy, poporodowym zapaleniem tarczycy, a także występowaniem guzków tarczycy (wole guzkowe nadczynne) [2]. Najczęstszą postacią nadczynności tarczycy o podłożu autoimmunologicznym jest GD - choroba wieloczynnikowa, na rozwój której wpływ mają zarówno czynniki genetyczne, endogenne, jak i środowiskowe. Wywoływana jest przez autoprzeciwciała skierowane przeciwko receptorom dla tyreotropiny TSH (anty-TSHR) zlokalizowanym między innymi w błonie komórek pęcherzykowych tarczycy. W efekcie tego procesu na-

stępuje wzmożona produkcja i wydzielanie hormonów tarczycy - tyroksyny (T4) i trijodotyroniny (T3), a także wzrost i unaczynienie narządu. U 90% pacjentów występują autoprzeciwciała skierowane przeciwko TSHR [3]. U 80% chorych odnotowano dodatkowo obecność autoprzeciwciała skierowanych przeciwko peroksydazie tarczycowej (TPO), a około 50% chorych posiada przeciwciała przeciwko tyreoglobulinie (Tg) [4,5]. U pacjentów z nadczynnością tarczycy można zaobserwować spadek masy ciała pomimo zwiększonego apetytu, nadmierną potliwość, kołatanie serca, rozdrażnienie, wypadanie włosów, bezsenność, męczliwość, osłabienie oraz zaburzenia miesiączkowania. Objawy kliniczne GD mogą obejmować zmiany oczne, wole oraz obrzęki w okolicach kończyn dolnych, czyli tak zwany obrzęk przedgoleniowy [1]. Jedną z pozatarczycowych komplikacji jest orbitopatia tarczycowa, nazywana również orbitopatią Graves'a (GO), która występuje u 25-50% pa-

cyjnych z GD [6]. Charakteryzuje się przewlekłym stanem zapalnym i przebudową tkanek miękkich oczodołu. Dochodzi do zwiększenia objętości tkanki łącznej tłuszczowej oczodołowej oraz mięśni gałkoruchowych, co prowadzi do wzrostu ciśnienia w tym obszarze, a w konsekwencji wytrzeszczu gałek ocznych. Rozwój GO następuje wskutek utraty kontroli nad odpowiedzią zapalną skierowaną przeciwko autoantygenom [7]. Sposób leczenia GO zależy w głównej mierze od stopnia aktywności procesu chorobowego. U pacjentów wykorzystuje się leczenie immunosupresyjne (doustne lub dożylnie podawanie glikokortykosteroidów, radioterapia) i leczenie operacyjne (dekompresja oczodołów - odbarczenie przestrzeni pozagałkowej) [8]. Poznanie roli układu immunologicznego i komórek zaangażowanych w patomechanizm GO może pozwolić na opracowanie nowych metod terapeutycznych. Publikacja ma na celu przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat immunologicznych aspektów GO i udziału komórek immunologicznych w patogenezie choroby.

## 2. Orbitopatia Graves'a - patogeneza i obraz kliniczny

GO, zwana również oftalmopatią naciekowo-obrzękową, to przewlekłe zapalenie tkanek miękkich oczodołu o podłożu autoimmunologicznym. W 90% przypadków rozwija się u pacjentów z GD [9]. Charakteryzuje się naciekami komórek jednojądrzastych, głównie limfocytów T, a także plazmacytów, makrofagów i komórek tucznych w obrębie tkanki łącznej i mięśniowej oczodołów [10]. W wyniku syntezy i gromadzenia glikozaminoglikanów w macierzy pozakomórkowej, powstaje obrzęk mięśni gałki ocznej i wzrost ciśnienia w oczodole. Ponadto, dochodzi do rozplemienia tkanki tłuszczowej, a w końcowym etapie - do włóknienia tkanek oczodołowych. Wzrost ciśnienia śródgałkowego skutkuje przesunięciem gałki ocznej poza brzość kostne oczodołów [11]. Do objawów GO można zaliczyć wytrzeszcz gałek ocznych, obrzęk i zaczerwienienie powiek, uczucie ucisku w obrębie gałek ocznych, podwójne widzenie, pogorszenie ostrości widzenia, a w bardziej zaawansowanych przypadkach nawet utratę wzroku na skutek ucisku tkanek na nerw wzrokowy. Na skutek dużego wytrzeszczu i niedomykalności szpary powiekowej może dochodzić do wysychania i owrzodzenia rogówki. Najpoważniejsze objawy występują jednak jedynie u około 3 do 5% chorych [12]. Przy ocenie GO istotne jest zwrócenie uwagi na charakterystyczne objawy (Tab.1), jak i określenie klinicznego wskaźnika aktywności orbitopatii (CAS, ang. *Clinical Activity Score*), który obejmuje ocenę bólu, zaczerwienienia i obrzęku. GO charakteryzuje się zróżnicowanym obrazem klinicznym, wyróżniono jej trzy postacie: zastoinową (w przebiegu której przeważa udział tkanki łącznej), miopatię oczną (z przewagą tkanki mięśniowej) oraz postać mieszaną [13]. Rekomendacje Europejskiej Grupy ds. Orbitopatii Graves'a (EUGOGO, ang. *European Group on Graves' Orbitopathy*) różnicują 3 stopnie ciężkości orbitopatii - łagodną, umiarkowaną do ciężkiej i zagrażającą utratą wzroku [14]. Wśród czynników ryzyka wystąpienia GO wymienia się płeć żeńską, wiek, predyspozycje genetyczne oraz palenie tytoniu [5,15]. Prawdopodobieństwo wystąpienia GO wynosi 16 na 100 000 wśród kobiet i jedynie 3 na 100 000 wśród mężczyzn [16].

Proces chorobowy można podzielić na dwie fazy: aktywną i bierną. Faza aktywna charakteryzuje się naciekiem limfocytów w obrębie tkanek oczodołu, indukcją procesu

autoimmunologicznego oraz proliferacji fibroblastów oczodołowych (OF; ang. *orbital fibroblasts*), prowadzącą do obrzęku tkanek. W fazie aktywnej dominującą rolę odgrywają komórki Th1 i produkowane przez nie cytokiny [18]. Faza bierna natomiast przebiega z okresem potencjalnego zdrowienia, które może zakończyć się remisją i nieodwracalnym zwłóknieniem tkanek oczodołu. W fazie tej dominuje udział limfocytów Th2. Wykazano pozytywną korelację między poziomem autoprzeciwciał anti-TSHR a indukcją wytrzeszczu gałek ocznych [19]. Większość doniesień wskazuje na istnienie defektu limfocytów T regulatorowych jako jednego z podstawowych czynników utraty autotolerancji dla TSHR, przez upośledzenie ich funkcji supresorowych [20].

## 3. Rola limfocytów T

Limfocyty T powstają i ulegają selekcji w grasicy. Wyróżniamy limfocyty T cytotoksyczne (Tc), T pomocnicze (Th) oraz T regulatorowe (Treg) [21]. Limfocyty Tc posiadają na swojej powierzchni cząsteczki CD8 i rozpoznają antygeny własne bądź innych komórek w połączeniu z cząsteczkami MHC klasy I. Odpowiadają za niszczenie komórek zakażonych przez mikroorganizmy oraz wytwarzają m.in. interleukinę 2 (IL-2) czy INF $\gamma$ . Komórki Treg zapobiegają nadmiernej odpowiedzi immunologicznej organizmu oraz autoagresji, czyli odpowiedzi przeciwko własnym komórkom, poprzez hamowanie aktywności autoreaktywnych limfocytów T [22]. Autoreaktywne limfocyty T mogą być skutkiem zaburzenia tolerancji centralnej lub powstawać na obwodzie wobec pojawienia się nagle nadmiernej, przelatującej tolerancję ilości antygeny w krążeniu. Jednak najszerszą rolę we wspomaganiu odpowiedzi organizmu, przez bezpośredni kontakt czy też dzięki cytokinom ułatwiającym aktywację limfocytów B, pełnią komórki Th. Można wyróżnić trzy główne typy Th: Th1 - wspomagające rozwój odpowiedzi komórkowej organizmu, produkujące IL-2, TNF $\alpha$  (ang. *tumor necrosis factor*, czynnik martwicy nowotworu) oraz INF $\gamma$ ; Th2 - wspomagające odpowiedź humoralną organizmu, pobudzające wytwarzanie przeciwciał oraz produkujące interleukiny 4, 5, 10 i 13; a także Th17 - prozapalne, wytwarzające IL-17 i biorące udział w rozwoju chorób z autoagresji [23].

W przebiegu GO zaobserwowano akumulację komórek Th1 i Th2 w obrębie tkanki łącznej i mięśni oczodołów. W naciekach tkanek pacjentów z GO komórki Th występują w prawie czterokrotnej przewadze liczebnej nad komórkami Tc [24,25]. W aktywnej fazie GO dominujące działanie wykazują limfocyty Th1 i ich cytokiny, które pobudzają odpowiedź typu komórkowego. Jednakże w późniejszej fazie choroby (fazie przebudowy i włóknienia) kluczową rolę odgrywają limfocyty Th2, które uczestniczą w odpowiedzi typu humoralnego (Tab.2). Jednoczesna aktywność obu typów odpowiedzi nie jest możliwa, ponieważ pochodzący z Th1 INF $\gamma$  hamuje działanie limfocytów Th2, a interleukiny pochodzące z Th2 hamują rozwój odpowiedzi komórkowej [26]. Cząsteczki CD40 obecne na powierzchni OF łączą się z ligandami dla CD40 na powierzchni limfocytów Th, co stymuluje OF do produkcji hialuronianu, ekspresji MHC klasy II i produkcji IL-1 oraz IL-6 [27]. Syntezę glikozaminoglikanów pobudza również IL-1 $\beta$  oraz leukoregulina - limfokina wydzielana przez leukocyty [28].

Tab. 1. Charakterystyczne objawy oczne towarzyszące GO [17].

OBJAWY OCZNE	
<b>OBJAW GRAEFEGO</b>	przy patrzeniu ku dołowi, opóźniony ruch powieki górnej w stosunku do gałki ocznej i odstąpienie rąbka twardówki nad rogówką
<b>OBJAW KOCHERA (OBJAW RAMSAYA)</b>	przy patrzeniu ku górze, opóźniony ruch gałki ocznej w stosunku do powieki górnej i odstąpienie rąbka twardówki nad rogówką
<b>OBJAW MOEBIUSA</b>	osłabienie mięśnia prostego przysródkowego gałki ocznej i upośledzenie konwergencji
<b>OBJAW ROSENBACHA</b>	drżenie zamkniętych powiek
<b>OBJAW POPOWA</b>	wyraźne skoki opadającej powieki, która nie nadąża za poruszającą się ku dołowi gałką oczną; objaw Popowa dodatni tylko przy dodatnim objawie Graefego

Tab. 2. Porównanie limfocytów Th zaangażowanych w patomechanizm GO.

Th1	Th2
Faza aktywna	Faza włóknienia
Odpowiedź komórkowa	Odpowiedź humoralna
Produkcja: <ul style="list-style-type: none"> <li>• IL - 2</li> <li>• TNF <math>\alpha</math></li> <li>• IFN <math>\gamma</math></li> </ul>	Produkcja: <ul style="list-style-type: none"> <li>• IL - 4</li> <li>• IL - 5</li> <li>• IL - 10</li> <li>• IL - 13</li> </ul>

Poza zwiększoną aktywnością komórek Th w rozwoju choroby dochodzi również do osłabienia funkcji komórek Treg, których rolą jest hamowanie proliferacji autoreaktywnych limfocytów [22]. Deficyty zarówno ilościowe, jak i jakościowe limfocytów regulatorowych pełnią fundamentalną rolę w patogenezie chorób z autoagresji, ponieważ ich aktywność jest przeciwwagą dla czynników prozapalnych, a bezpośrednie lub pośrednie działanie przez cytokiny pozwala blokować interakcje komórek efektorowych z komórkami prezentującymi antygen i hamować proliferację limfocytów naiwnych [29]. Poziom komórek Treg zmienia się w zależności od stopnia zaawansowania choroby. W przypadku GO we wczesnej fazie aktywnej jest on niższy niż w fazie przewlekłej [30].

#### 4. Rola receptorów dla TSH i IGF1

TSHR jest autoantygenem odpowiedzialnym za nadczynność tarczycy w przebiegu GD. Swoiste przeciwciała przeciwireceptorowe (TRAb) stymulują TSHR na powierzchni tyrocytów pobudzając produkcję hormonów tarczycy. Obecność TSHR zarówno na powierzchni tyrocytów, jak i OF wskazuje na jego udział w patogenezie GD i GO [31,32]. Wykazano, że ekspresja TSHR na OF w przebiegu GO jest większa niż u osób zdrowych, a także zwiększa się w aktywnej fazie choroby w porównaniu do fazy wygaszania [33]. Zaobserwowano również pozytywną korelację pomiędzy poziomem TSHR a nasileniem objawów GO, jak również pomiędzy poziomem TSHR a markerami adipogenezy (leptyny i adiponektyny) w przebiegu GO [34]. Pozwala to spekulować o wpływie wzrostu ekspresji tego receptora na różnicowanie OF w adipocyty [35]. Zauważono również, że

poziom TSHR zależy między innymi od obecności cytokin i czynników wzrostu w obrębie oczodołu: PDGF (ang. *platelet-derived growth factor*; płytkopochodny czynnik wzrostu) powoduje wzrost ekspresji TSHR [36], natomiast TGF $\beta$  powoduje spadek ekspresji TSHR bez wywierania wpływu na przebieg procesu adipogenezy [37]. Na spadek ekspresji mają również wpływ cytokiny prozapalne hamujące dojrzewanie adipocytów, takie jak TNF $\alpha$  i IFN $\gamma$  [38].

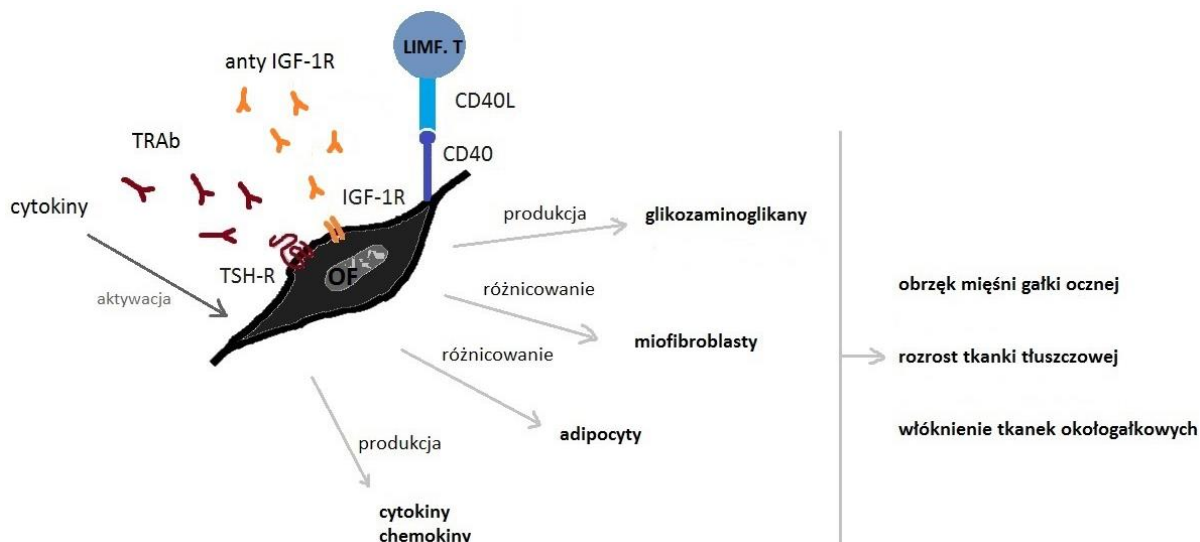
Ważną rolę w patogenezie GO odgrywa również IGF1R - receptor błonowy związany z kinazą tyrozynową. Jest to receptor zaangażowany w regulację metabolizmu tkankowego, w proces apoptozy i aktywację limfocytów. Zaobserwowano jego wysoką ekspresję na powierzchni OF u osób z rozwiniętą GO, a także wysoką ekspresję na powierzchni tyrocytów u pacjentów z GD [39]. Stymulacja zarówno IGF1R jak i TSHR ma wpływ na aktywację OF [40]. Wykazano, że pobudzenie IGF1R na powierzchni OF powoduje sekrecję IL-16 i tym samym chemotaksję aktywowanych limfocytów T, co niesie za sobą rozwinięcie objawów GO w obrębie oczodołu [41]. Obecnie badania skupiają się na terapii celowanej w IGF1R za pomocą blokujących przeciwciał monoklonalnych [42,43]. Wyłączenie jego funkcji powoduje równocześnie całkowite tłumienie sygnału prowokowanego przez TRAb [44]. Wyszło hipotezę o roli TSHR i IGF1R jako kompleksu sygnalizacyjnego odpowiedzialnego za powstawanie zmian swoistych dla GO w przebiegu GD [45,46]. Oba receptory zlokalizowane są w rejonach jądrowych, cytoplazmatycznych i błonowych zarówno tyrocytów, jak i OF [45]. Blokowanie IGF1R równocześnie tłumie sygnał z pobudzonego TSHR, a ich wspólna stymulacja aktywuje OF [47].

### 5. Rola fibroblastów oczodołowych

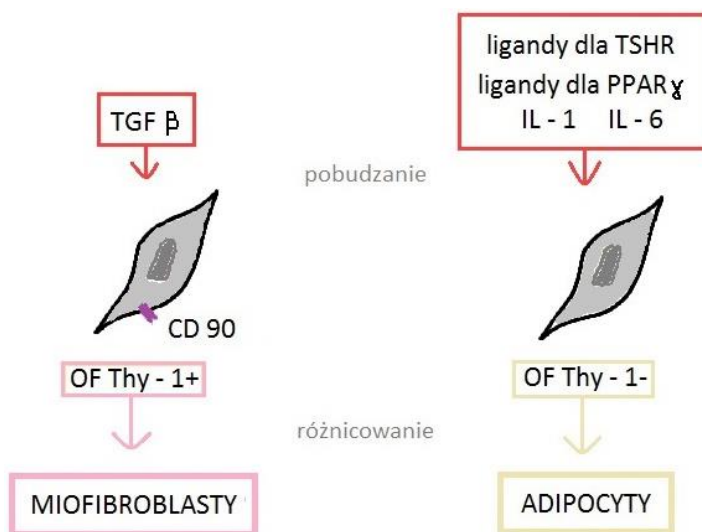
Fibroblasty odpowiadają za produkcję kolagenu i składników macierzy komórkowej, ale także odgrywają istotną rolę w procesach immunologicznych, wytwarzając cytokiny, cząsteczki chemotaktyczne i czynniki wzrostu. OF to jedno z najistotniejszych komórek biorących udział w patogenezie GO (Ryc.1). Wykazują one pochodzenie neuroektodermalne, a nie - jak reszta ludzkich fibroblastów - mezenchymalne, co wskazuje, że OF różnią się morfologicznie i funkcjonalnie względem fibroblastów innych tkanek. OF wykazują ekspresję TSHR, IGF1R i antygenu CD40 [48]. Ponadto IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$  i PDGF stymulują fibroblasty do produkcji prostaglandyn i wzrostu ekspresji TSHR. Także leukoregulina (limfokina glikoproteinowa) wzmacnia produkcję glikozaminoglikanów, czyli między innymi kwasu hialuronowego [49]. Bezpośrednia interakcja ligandu dla CD40 obecnego na limfocytach T (CD154) z CD40 na OF prowadzi do pobudzenia produkcji mediatorów zapalenia, w tym IL-1, IL-6 i IL-8 [50].

OF mogą posiadać marker powierzchniowy - CD90, określane również Thy-1, który charakteryzuje populację

fibroblastów zdolnych do syntezy prostaglandyny 2 (PGE2) i hialuronianu pod wpływem cytokin, i ulega nadekspresji w tkankach oczodołu w przypadku GO [51]. Po ekspozycji na TGF $\beta$  (transformujący czynnik wzrostu) fibroblasty Thy-1 dodatkowo wykazują wysoką zdolność różnicowania w miofibroblasty o dużej zawartości włókien aktynowych, co skutkuje nagromadzeniem kolagenu w tkankach oczodołu (Ryc.2). Fibroblasty Thy-1 ujemnie to preadipocyty zdolne do różnicowania w dojrzałe komórki tłuszczowe [52]. Stymulacja ligandami dla receptorów PPAR $\gamma$  (receptory aktywowane przez proliferatory peroksisomów), obecność dużej ilości TSHR, a także IL-1 $\beta$  i IL-6 aktywują różnicowanie OF w adipocyty. Z kolei IFN $\gamma$  i TNF $\alpha$  hamują ten proces. Około 70-80% OF wykazuje obecność cząsteczek CD90 na swojej powierzchni. Stopień ekspozycji OF na TGF $\beta$  oraz proporcje OF Thy-1 dodatnich do Thy-1 ujemnych decydują o intensywności procesów włóknienia i rodzaju dominującej ekspansji - tłuszczowej lub mięśniowej - w tkankach oczodołu [53].



Ryc. 1. Udział fibroblastów w patogenezie GO.



Ryc. 2. Porównanie fibroblastów Thy-1 dodatnich i Thy-1 ujemnych.

Poza możliwością różnicowania w adipocyty i miofibroblasty, OF wykazują również zdolność syntezy glikozaminoglikanów, w tym kwasu hialuronowego [54]. Substancja ta wykazuje silnie hydrofilowe właściwości i możliwość wielokrotnego zwiększenia masy po hydratacji, co skutkuje powiększeniem tkanek oczodołu u pacjentów z GO. Synteza hialuronianu przebiega z udziałem syntazy kwasu hialuronowego, której aktywność w przebiegu GO jest silnie wzmożona [55]. Wykazano stymulujący wpływ IGF1 na produkcję tego związku u pacjentów z GO [56].

## 6. Podsumowanie

Orbitopatia Graves'a obejmuje przewlekły proces zapalny tkanek oczodołowych o podłożu autoimmunologicznym i należy do pozatarczycowych objawów choroby Graves-Basedowa. Komórki tworzące nacieki zapalne w tkankach oczodołu, produkowane cytokiny, a także autoprzeciwciała pobudzają fibroblasty do proliferacji i różnicowania. Zarówno TSHR, jak i IGF-1R odgrywają kluczową rolę w nasileniu procesu zapalnego i przebudowy tkanek oczodołowych. Sugeruje się, że występuje wspólny autoantygen (autoantygeny) w tkankach tarczycy i tkankach oczodołów, a immunoreaktywność zachodząca w tarczycy inicjuje procesy zachodzące w oczodołach. Pomimo coraz lepszego zrozumienia patomechanizmu GO, jest to ciągle jeden z najtrudniejszych problemów endokrynologicznych, a poznanie tych mechanizmów może mieć kluczowe znaczenie w opracowaniu nowych metod terapeutycznych.

## 7. Wykaz skrótów

GD	Choroba Graves - Basedowa (ang. <i>Graves' disease</i> )
GO	Orbitopatia Graves'a (ang. <i>Graves' orbitopathy</i> )
TSHR	Receptor dla tyreotropiny (ang. <i>thyroid stimulating hormone receptor</i> )
IGF1R	receptor dla insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (ang. <i>insulin-like growth factor 1 receptor</i> )
T4	tyroksyna
T3	trijodotyronina
TPO	peroksydaza tarczycowa (ang. <i>thyroid peroxidase</i> )
Tg	tyreoglobulina (ang. <i>thyroglobulin</i> )
OF	fibroblasty oczodołowe (ang. <i>orbital fibroblasts</i> )
Tc	limfocyty T cytotoksyczne (ang. <i>cytotoxic T cells</i> )
Th	limfocyty T pomocnicze (ang. <i>helper T cells</i> )
Treg	limfocyty T regulatorowe (ang. <i>regulatory T cells</i> )
INF $\gamma$	interferon gamma
TNF $\alpha$	czynnik martwicy nowotworu (ang. <i>tumor necrosis factor</i> )
TRAb	swoiste przeciwciała przeciw tarczycowe (ang. <i>anti-thyroid antibodies</i> )
PDGF	plytkopochodny czynnik wzrostu (ang. <i>platelet growth factor</i> )
PGE2	prostaglandyna 2 (ang. <i>prostaglandin E2</i> )
TGF $\beta$	transformujący czynnik wzrostu beta (ang. <i>transforming growth factor beta</i> )
PPAR $\gamma$	receptory gamma aktywowane przez proliferatory peroksyzomów (ang. <i>peroxisome proliferator-activated receptor gamma</i> )

## 8. Bibliografia

- Winsz-Szczotka K., Komosińska-Vassev K., Olczyk K., Metabolizm glikozaminoglikanów w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa The metabolism of glycosaminoglycans in the course of Graves' disease, *Postepy Hig Med Dosw*, 2006, 60, 184-191.
- De Leo S., Lee S. Y., Braverman L. E., Hyperthyroidism, *Lancet*, 2016, 388(10047), 906-918.
- Shimojo N., Kohno Y., Yamaguchi K., Kikuoka S., Hoshioka A., Niimi H., Hirai A., Tamura Y., Saito Y., Kohn L. D., Tahara K., Induction of Graves-like disease in mice by immunization with fibroblasts transfected with the thyrotropin receptor and a class II molecule, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1996, 93(20), 11074-11079.
- Carvalho G. A., Perez C. L., Ward L. S., The clinical use of thyroid function tests, *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2013, 57(3), 193-204.
- Prabhakar B. S., Bahn R. S., Smith T. J., Current perspective on the pathogenesis of Graves' disease and ophthalmopathy, *Endocr Rev*, 2003, 24(6), 802-835.
- Ji D. Y., Park S. H., Park S. J., Kim K. H., Ku C. R., Shin D. Y., Yoon J. S., Lee D. Y., Lee E. J., Comparative assessment of Graves' disease and main extrathyroidal manifestation, Graves' ophthalmopathy, by non-targeted metabolite profiling of blood and orbital tissue, *Sci rep*, 2018, 8(1), 9262.
- Bahn R. S., Understanding the immunology of Graves' ophthalmopathy: Is it an Autoimmune Disease?, *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2000, 29(2), 287-296.
- Miskiewicz P., Rutkowska B., Jablonska A., Krzeski A., Trautsołt-Jeziorska K., Kecik D., Milczarek-Banach J., Pirko-Kotela K., Samsel A., Bednarczuk T., Complete recovery of visual acuity as the main goal of treatment in patients with dysthyroid optic neuropathy, *Endokrynol Pol*, 2016, 67(2), 166-173.
- Khong J. J., McNab A. A., Ebeling P. R., Craig J. E., Selva D., Pathogenesis of thyroid eye disease: review and update on molecular mechanisms, *Br J Ophthalmol*, 2016, 100(1), 142-150.
- Bartalena L., Tanda M. L., Graves' ophthalmopathy, *N Engl J Med*, 2009, 360(10), 994-1001.
- Bartley G. B., The epidemiologic characteristics and clinical course of ophthalmopathy associated with autoimmune thyroid disease in Olmsted County, Minnesota, *Trans Am Ophthalmol Soc*, 1994, 92, 477.
- Shah Y., Thyroid ophthalmopathy, *Suppl JAPI*, 2011, 59, 60-65.
- Janusz P., Pawlak-Adamska E., Kochanowska I. E., Daroszewski J., Udział tkanki tłuszczowej w patogenezie i obrazie klinicznym orbitopatii tarczycowej, *Postepy Hig Med Dosw*, 2013, 67.
- Bartalena L., Baldeschi L., Dickinson A. J., Eckstein A., Kendall-Taylor P., Marcocci C., Mourits M. P., Perros P., Boboridis K., Boschi A., Curro N., Daumerie C., Kahaly G. J., Krassas G., Lane C. M., Lazarus J. H., Marino M., Nardi M., Neoh C., Orgiazzi J., Pearce S., Pinchera A., Pitz S., Salvi M., Sivelli P., Stahl M., von Arx G., Wiersinga W. M., Consensus statement of the European group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of Graves' orbitopathy, *Thyroid*, 2008, 18(3), 333-346.
- Bahn R., Current insights into the pathogenesis of Graves' ophthalmopathy, *Horm Metab Res*, 2015, 47(10), 773-778.
- Lazarus J. H., Epidemiology of Graves' orbitopathy (GO) and relationship with thyroid disease, *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2012, 26(3), 273-279.
- Bednarczuk T., Bar-Andziak E., Hubalewska-Dydejczyk A., Waligórska A., Górka M., Myśliwiec J., Jarzab B., Karczmarczyk R., Zawadzka A., Garmol D., Kęcik D., Krolicki L., Płazińska M., Krzeski A., Krzyżanowska-Świniarska B., Lewiński A., Milewicz A., Daroszewski J., Placzkiewicz-Jankowska E., Nauman J., Postępowanie w orbitopatii towarzyszącej chorobie Gravesa i Basedowa. Komentarz i uzupełnienie do stanowiska EUGOGO, *Endokrynol Pol.*, 2009, 60(4), 312-330.
- Hiromatsu Y., Eguchi H., Tani J., Kasaoka M., Teshima Y., Graves' ophthalmopathy: epidemiology and natural history, *Intern Med*, 2014, 53(5), 353-360.
- Siomkajto M., Dybko J., Daroszewski J., Limfocyty regulatorowe w orbitopatii tarczycowej i autoimmunologicznych chorobach tarczycy, *Postepy Hig Med Dosw*, 2016, 70.
- Pawłowski P., Reszec J., Eckstein A., Johnson K., Grzybowski A., Chyczewski L., Myśliwiec J., Markers of inflammation and fibrosis in the orbital fat/connective tissue of patients with Graves' orbitopathy: clinical implications, *Mediators Inflamm*, 2014, 2014.
- Niedźwiedzka-Rystwej P., Tokarz-Deptuła B., Deptuła W., Charakterystyka subpopulacji limfocytów T, *Postepy Hig Med Dosw*, 2013, 67, 371-379.

22. Mao C., Wang S., Xiao Y., Xu J., Jiang Q., Jin M., Jiang X., Guo H., Ning G., Zhang Y., Impairment of Regulatory Capacity of CD4+CD25+ Regulatory T Cells Mediated by Dendritic Cell Polarization and Hyperthyroidism in Graves' Disease, *J Immunol*, 2011.
23. Cosmi L., Maggi L., Santarlasci V., Liotta F., Annunziato F., T helper cells plasticity in inflammation, *Cytometry A*, 2014, 85(1), 36-42.
24. Bahn R. S., Pathophysiology of Graves' Ophthalmopathy: The Cycle of Disease, *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(5), 1939-1946.
25. Yang D., Hiromatsu Y., Hoshino T., Inoue Y., Itoh K., Nonaka K., Dominant infiltration of T(H)1-type CD4+ T cells at the retrobulbar space of patients with thyroid-associated ophthalmopathy, *Thyroid*, 1999, 9(3), 305-310.
26. Esfahanian F., Naimi E., Doroodgar F., Jadali Z., Th1/Th2 cytokines in patients with Graves' disease with or without ophthalmopathy, *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2013, 12(2), 168-175.
27. Cao H. J., Wang H. S., Zhang Y., Lin H. Y., Phipps R. P., Smith T. J., Activation of human orbital fibroblasts through CD40 engagement results in a dramatic induction of hyaluronan synthesis and prostaglandin endoperoxide H synthase-2 expression. Insights into potential pathogenic mechanisms of thyroid-associated ophthalmopathy, *J Biol Chem*, 1998, 273(45), 29615-29625.
28. Smith T. J., Wang H., Evans C. H., Leukoregulin is a potent inducer of hyaluronan synthesis in cultured human orbital fibroblasts, *Am J Physiol*, 1995, 268(2), C382-C388.
29. Glick A. B., Wodzinski A., Fu P., Levine A. D., Wald D. N., Impairment of regulatory T-cell function in autoimmune thyroid disease, *Thyroid*, 2013, 23(7), 871-878.
30. Klatka M., Kaszubowska L., Grywalska E., Wasiak M., Szewczyk L., Foerster J., Cyman M., Rolinski J., Treatment of Graves' disease with methimazole in children alters the proliferation of Treg cells and CD3+ T lymphocytes, *Folia Histochem Cytobiol*, 2014, 52(1), 69-77.
31. Crisp M. S., Lane C., Halliwell M., Wynford-Thomas D., Ludgate M., Thyrotropin receptor transcripts in human adipose tissue, *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82(6), 2003-2005.
32. Feliciello A., Porcellini A., Ciullo I., Bonavolonta G., Avedimento E. V., Fenzi G., Expression of thyrotropin-receptor mRNA in healthy and Graves' disease retro-orbital tissue, *Lancet*, 1993, 342(8867), 337-338.
33. Gerding M. N., van der Meer J. W., Broenink M., Bakker O., Wiersinga W. M., Prummel M. F., Association of thyrotropin receptor antibodies with the clinical features of Graves' ophthalmopathy, *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2000, 52(3), 267-271.
34. Kumar S., Coenen M. J., Scherer P. E., Bahn R. S., Evidence for Enhanced Adipogenesis in the Orbits of Patients with Graves' Ophthalmopathy, *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(2), 930-935.
35. Kumar S., Nadeem S., Stan M. N., Coenen M., Bahn R. S., A stimulatory TSH receptor antibody enhances adipogenesis via phosphoinositide 3-kinase activation in orbital preadipocytes from patients with Graves' ophthalmopathy, *J Mol Endocrinol*, 2011, 46(3), 155-163.
36. Virakul S., van Steensel L., Dalm V. A. S. H., Paridaens D., van Hagen P. M., Dik W. A., Platelet-derived growth factor: a key factor in the pathogenesis of graves' ophthalmopathy and potential target for treatment, *Eur Thyroid J*, 2014, 3(4), 217-226.
37. Haraguchi K., Shimura H., Ikeda M., Endo T., Onaya T., Effects of cytokines on expression of thyrotropin receptor mRNA in rat preadipocytes, *Thyroid*, 1998, 8(8), 687-692.
38. Valyasevi R. W., Jyonouchi S. C., Dutton C. M., Munsakul N., Bahn R. S., Effect of Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ , Interferon- $\gamma$ , and Transforming Growth Factor- $\beta$  on Adipogenesis and Expression of Thyrotropin Receptor in Human Orbital Preadipocyte Fibroblasts1, *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(2), 903-908.
39. Tsui S., Naik V., Hoa N., Hwang C. J., Afifiyan N. F., Hikim A. S., Gianoukakis A. G., Douglas R. S., Smith T. J., Evidence for an association between thyroid-stimulating hormone and insulin-like growth factor 1 receptors: a tale of two antigens implicated in Graves' disease, *J Immunol*, 2008, 181(6), 4397-4405.
40. Dik W. A., Virakul S., van Steensel L., Current perspectives on the role of orbital fibroblasts in the pathogenesis of Graves' ophthalmopathy, *Exp Eye Res*, 2016, 142, 83-91.
41. Pritchard J., Han R., Horst N., Cruikshank W. W., Smith T. J., Immunoglobulin activation of T cell chemoattractant expression in fibroblasts from patients with Graves' disease is mediated through the insulin-like growth factor I receptor pathway, *J Immunol*, 2003, 170(12), 6348-6354.
42. Smith T. J., Kahaly G. J., Ezra D. G., Fleming J. C., Dailey R. A., Tang R. A., Harris G. J., Antonelli A., Salvi M., Goldberg R. A., Gigantelli J. W., Couch S. M., Shriver E. M., Hayek B. R., Hink E. M., Woodward R. M., Gabriel K., Magni G., Douglas R. S., Teprotumumab for Thyroid-Associated Ophthalmopathy, *N Engl J Med*, 2017, 376(18), 1748-1761.
43. Chen H., Mester T., Raychaudhuri N., Kauh C. Y., Gupta S., Smith T. J., Douglas R. S., Teprotumumab, an IGF-1R blocking monoclonal antibody inhibits TSH and IGF-1 action in fibrocytes, *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(9), E1635-1640.
44. Kang S., Sa H.-S., Current trends in the management of thyroid ophthalmopathy, *Hanyang Medical Reviews*, 2016, 36(3), 186-191.
45. Tsui S., Naik V., Hoa N., Hwang C. J., Afifiyan N. F., Sinha Hikim A., Gianoukakis A. G., Douglas R. S., Smith T. J., Evidence for an association between thyroid-stimulating hormone and insulin-like growth factor 1 receptors: a tale of two antigens implicated in Graves' disease, *J Immunol*, 2008, 181(6), 4397-4405.
46. Tramontano D., Cushing G. W., Moses A. C., Ingbar S. H., Insulin-like growth factor-I stimulates the growth of rat thyroid cells in culture and synergizes the stimulation of DNA synthesis induced by TSH and Graves'-IgG, *Endocrinology*, 1986, 119(2), 940-942.
47. Place R. F., Krieger C. C., Neumann S., Gershengorn M. C., Inhibiting thyrotropin/insulin-like growth factor 1 receptor crosstalk to treat Graves' ophthalmopathy: studies in orbital fibroblasts in vitro, *Br J Pharmacol*, 2017, 174(4), 328-340.
48. Smith T. J., Tsai C. C., Shih M.-J., Tsui S., Chen B., Han R., Naik V., King C. S., Press C., Kamat S., Goldberg R. A., Phipps R. P., Douglas R. S., Gianoukakis A. G., Unique attributes of orbital fibroblasts and global alterations in IGF-1 receptor signaling could explain thyroid-associated ophthalmopathy, *Thyroid*, 2008, 18(9), 983-988.
49. Smith T. J., Bahn R. S., Gorman C. A., Cheavens M., Stimulation of glycosaminoglycan accumulation by interferon gamma in cultured human retroocular fibroblasts, *J Clin Endocrinol Metab*, 1991, 72(5), 1169-1171.
50. Sempowski G. D., Rozenblit J., Smith T. J., Phipps R. P., Human orbital fibroblasts are activated through CD40 to induce proinflammatory cytokine production, *Am J Physiol*, 1998, 274(3), C707-C714.
51. Khoo T. K., Coenen M. J., Schiefer A. R., Kumar S., Bahn R. S., Evidence for enhanced Thy-1 (CD90) expression in orbital fibroblasts of patients with Graves' ophthalmopathy, *Thyroid*, 2008, 18(12), 1291-1296.
52. Wang Y., Smith T. J., Current Concepts in the Molecular Pathogenesis of Thyroid-Associated Ophthalmopathy, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(3), 1735-1748.
53. Smith T. J., Koumas L., Gagnon A., Bell A., Sempowski G. D., Phipps R. P., Sorisky A., Orbital fibroblast heterogeneity may determine the clinical presentation of thyroid-associated ophthalmopathy, *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(1), 385-392.
54. Kumar S., Iyer S., Bauer H., Coenen M., Bahn R. S., A stimulatory thyrotropin receptor antibody enhances hyaluronic acid synthesis in graves' orbital fibroblasts: inhibition by an IGF-I receptor blocking antibody, *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(5), 1681-1687.
55. Guo N., Baglole C. J., O'Loughlin C. W., Feldon S. E., Phipps R. P., Mast cell-derived prostaglandin D2 controls hyaluronan synthesis in human orbital fibroblasts via DP1 activation: implications for thyroid eye disease, *J Biol Chem*, 2010, 285(21), 15794-15804.
56. Smith T. J., Hoa N., Immunoglobulins from Patients with Graves' Disease Induce Hyaluronan Synthesis in Their Orbital Fibroblasts through the Self-Antigen, Insulin-Like Growth Factor-I Receptor, *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(10), 5076-5080.